RAPPORT FINAL

GROUPE D'ÉTUDE SUR LES PRODUITS CHIMIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT ET LEUR RELATION AVEC LES PROBLÈMES DE REPRODUCTION HUMAINE AU NOUVEAU-BRUNSWICK

SOUMIS AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ DE LA PROVINCE DU NOUVEAU-BRUNSWICK

PAR

DR J.D. HATCHER, PRÉSIDENT
DR F.M.M. WHITE, VICE-PRÉSIDENT

LE 22 MARS, 1985

ECOLE DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ DALHOUSIE
HALIFAX, NOUVELLE-ECOSSE

RESUME

Voici le rapport final du groupe de travail sur l'utilisation des produits chimiques dans l'environnement et leurs effets sur le système reproducteur humain au Nouveau-Brunswick. Le présent rapport porte principalement sur les quatrième et cinquième volets du mandat:

> Etablir s'il y a des relations entre l'utilisation des produits chimiques dans l'environnement et les taux d'incidence des répercussions défavorables sur le système reproducteur humain au Nouveau-Brunswick, en faisant surtout porter les recherches sur l'utilisation de pesticides dans l'industrie forestière, ce qui n'exclut pas l'utilisation agricole et domestique de produits chimiques.
>
> Faire des recommandations sur l'utilisation des produits chimiques dans l'environnement et sur les répercussions défavorables qu'ils peuvent avoir sur le système reproducteur humain.

Historique

Dans le présent rapport, nous résumons brièvement tous les travaux que nous avons déjà effectués.

Nous avons examiné les statistiques relatives à l'issue des grossesses (mortinatalité, décès périnatals, néonatals et post-néonatals, mortalité infantile, poids à la naissance et répartition par sexe) pour différentes périodes s'étendant de 1921 à 1981.

Les taux d'amélioration au Nouveau-Brunswick et au Québec ont été plus grands qu'en Nouvelle-Ecosse et qu'au Canada dans son ensemble. Dans les quatre juridictions mentionnées, les niveaux de santé du système reproducteur sont maintenant presque semblables. Seules la mortinatalité et la mortalité périnatale (qui comprend les bébés morts-nés) sont constamment plus élevées au Nouveau-Brunswick.

Une revue extensive des publications existantes a surtout porté sur les malformations du tube neural qui sont connues pour avoir, en général, une prévalence plus élevée dans les Provinces atlantiques, sur les becs-de-lièvre qui, selon les études effectuées sur des animaux de laboratoire, seraient associés à l'exposition à l'herbicide de phénoxy et sur l'agénésie rénale parce qu'on a aussi observé des anomalies rénales au cours d'études faites sur les animaux. Nous avons analysé la toxicologie des principaux pesticides utilisés dans les programmes de pulvérisation des forêts et plus précisément la fénitrothion, l'aminocarbe, le 2-4-D et le 2-4-5-T. La compagnie Monsanto, qui fabrique le Round-Up^{R}, un herbicide utilisé depuis peu dans la gestion forestière au Canada, a refusé de nous donner accès aux informations sur ce produit. Ces renseignements sont maintenant réclamés en vertu de la loi américaine sur le droit du public à l'information, puisque aucune autorité semblable n'existe au Canada*.

Nous avons examiné les types et les tendances des malformations congénitales relevées au Nouveau-Brunswick et nous les avons comparés à ceux d'au moins cinq autres provinces, en nous servant des renseignements contenus dans le système canadien de surveillance des anomalies congénitales (SCSAC). Bien que les cas du Nouveau-Brunswick soient sous-déclarés comparativement à ceux d'autres provinces participant au SCSAC, la fréquence des malformations du tube neural à la naissance y est plus élevée. Nous avons constaté que, dans les comtés situés à proximité du bassin de la rivière Saint-Jean, les taux d'anomalies étaient généralement plus hauts que dans les autres comtés et

---

* La plupart de ces renseignements nous ont été fournis par l'agence américaine pour l'environnement (l'Environmental Protection Agency) en mars 1985 et nous attendons d'autres informations.

étaient associés à des pics saisonniers inhabituels. Les analyses effectuées sur les mort-nés ont révélé l'existence d'un cycle presque annuel dans sept comtés limitrophes, dont six situés près du bassin de la rivière Saint-Jean.

Dans le deuxième rapport, quatre recommandations concernant l'issue des grossesses ont porté sur:

- le dépistage de l'alpha foetoprotéine maternelle, dans le but de déceler les malformations du tube neural
- les suppléments vitaminiques et la prévention possible des malformations du tube neural
- l'élaboration de dossiers officiels de santé
- le raccordement des dossiers

Sept recommandations concernant l'évaluation toxicologique ont porté sur:

- l'élaboration de critères canadiens relatifs à l'exécution des études toxicologiques
- l'accès aux renseignements essentiels exigés par les commissions d'enquête nommées par le gouvernement
- l'examen périodique réglementé des produits chimiques autorisés
- un programme de surveillance des produits et de l'environnement
- l'embauche d'un chimiste analytique
- l'utilisation de primates dans les études de tératogénèse et de toxicologie du système reproducteur
- le niveau maximum de contamination permis pour le produit 2-4-5-T.

Dès le début de nos activités, nous nous sommes rendus compte que nous ne pouvions aborder le quatrième volet du mandat sans un fichier central qui nous permettrait d'évaluer le degré d'exposition aux produits chimiques. La plus grande partie de la première année de travail a donc été consacrée au développement de ce fichier. Le présent rapport présente les résultats des

analyses subséquentes qui ont permis de préciser les relations entre l'exposition éventuelle aux produits chimiques et les répercussions défavorables sur le système reproducteur humain ainsi que les interprétations, les conclusions et les recommandations qui en dérivent.

Etudes des associations

Nous avons effectué trois études distinctes: des analyses de corrélations géographiques, des analyses d'associations temporelles et des études cas-témoins. Bien que complémentaires, ces trois différentes méthodes ne sont pas d'égale valeur pour évaluer les relations possibles.

Les analyses de corrélations géographiques tentent de résoudre la question suivante: peut-on prouver la relation, dans certains comtés, entre le degré d'exposition et la fréquence des malformations congénitales par grandes sous-catégories pendant chaque trimestre de la période à l'étude?

Les analyses de relations temporelles comportaient deux aspects. Tout d'abord, des analyses de corrélation ont été faites à quatre intervalles de trois mois et prévoyaient ainsi la possibilité d'un décalage entre l'exposition et les répercussions, en tenant compte du temps requis pour le développement foetal, ainsi que des décalages possibles entre l'application chimique et les expositions réelles. Ensuite, nous avons fait des comparaisons, dans chaque comté, entre les taux moyens d'incidence des répercussions qui nous intéressaient, quand la pulvérisation avait été effectuée, et les taux d'incidence correspondants dans les trois trimestres suivants (et à tous les décalages de trois mois de 0 à 3).

Nous avons effectué plusieurs études cas-témoins. Pour ce genre d'études, il faut d'abord trouver des personnes présentant la maladie (p. ex.

une sous-catégorie de malformations congénitales) et un groupe témoin approprié de personnes non atteintes. Il est possible d'établir s'il y a un rapport entre l'exposition et la maladie en comparant les groupes de cas et de témoins quant au degré d'exposition. Dans nos études, nous déterminons la force d'une telle association en établissant l'ampleur et la signification statistique d'un rapport de risque normalisé.

Il faut accorder plus d'importance aux résultats des études cas-témoins, étant donné que seules ces études utilisent des renseignements sur l'exposition estimée pour chaque individu, alors que les autres méthodes (les corrélations décalées et les comparaisons des taux moyens) utilisent des données agrégées pour certains comtés et certaines périodes. De telles études ne peuvent en soi nous assurer qu'un taux élevé de répercussions, associé à un degré élevé d'exposition, se révélera vrai pour les individus avec répercussion. Malgré tout, les méthodes portant sur des agrégats nous fournissent des renseignements additionnels valables.

Evaluation des expositions chimiques

Le deuxième rapport a décrit de quelle façon nous avons conçu un fichier central sur les produits chimiques; le présent rapport donne des renseignements supplémentaires à ce sujet. Deux points principaux sont abordés: les données sur l'utilisation agricole des pesticides et la détermination des indices d'exposition (pour les produits chimiques agricoles et forestiers). De plus, nous mentionnons les efforts faits pour obtenir des renseignements sur les produits chimiques utilisés dans la maison et le jardin.

Notre équipe de travail a constaté qu'il existait suffisamment de données satisfaisantes pour examiner les associations possibles entre les

répercussions défavorables sur le système reproducteur et les insecticides forestiers. Ce n'est que depuis 1980 environ qu'on peut trouver des données adéquates sur les herbicides forestiers. A cause de l'absence de données fiables sur l'utilisation des produits chimiques en agriculture, notre groupe de travail a dû se fier aux cartes sur la capacité du sol (en tenant compte de la saison de pulvérisation agricole) pour établir l'indice des risques d'exposition aux produits chimiques agricoles (que nous appellerons ci-après "indice EPCA"). Etant donné que nous ne disposons de statistiques sur la production des récoltes que pour les années des rencensements, notre groupe de travail n'a pu se servir des analyses de corrélation et des comparaisons des taux moyens pour examiner les associations entre "l'indice EPCA" et les répercussions sur le système reproducteur au niveau des comtés. Cependant, cet indice nous a permis de faire des études cas-témoins, ce qui a rendu possible l'évaluation d'une association au niveau individuel. Les trois genres d'études ont pu être faites pour des catégories précises de pesticides forestiers. Les données sur les pesticides de maison et de jardin sont insuffisantes pour ce genre d'analyse, bien que ces pesticides puissent représenter la plus grande exposition directe de toutes les catégories étudiées.

Dans les études cas-témoins, il fallait un indice d'exposition individuelle pour chaque cas et pour chaque témoin qui tombait dans la "période de risque". Cette "période de risque" est définie comme la période critique de l'organogénèse ou du développement foetal pendant laquelle un effet tératogène peut plausiblement se produire par suite d'une exposition chimique (tératogène). Nous avons utilisé les cartes forestières dont il est question dans le deuxième rapport (pages 213-215) pour calculer les dangers d'exposition au fénitrothion, à l'aminocarbe et à l'"herbicide de phénoxy".

1. Pour chaque cas ou témoin avec une exposition potentielle pendant une "période de risque", nous avons relevé le lieu de résidence de la mère (ville, etc...), tel que mentionné sur le certificat de naissance de l'enfant, et nous l'avons indiqué sur la carte appropriée.

2. Nous avons tracé sur la carte un cercle transparent ayant un rayon équivalent à cinq kilomètres et nous avons tracé une ligne entre le centre de ce cercle et le lieu de résidence défini au paragraphe 1. Le cercle, qui représente un secteur d'environ 78,5 kilomètres carrés, contient cent points et chaque point a été placé de telle sorte qu'il représente environ 1% de la zone encerclée.

3. En restant dans les limites du cercle, nous avons quantifié l'exposition éventuelle aux insecticides forestiers (fénitrothion, aminocarbe), en comptant le nombre de points qui se superposaient à la carte dans la zone étudiée. Si aucun des secteurs du cercle transparent ne se superposait au secteur de la carte indiquant où l'insecticide avait été pulvérisé, le danger d'exposition était alors représenté par zéro (aucun point), tandis que si la moitié du cercle ayant un rayon de 5 kilomètres se superposait au secteur pulvérisé, le danger d'exposition était alors de 50% (50 points dans le cercle). La même méthode a été utilisée pour déterminer l'indice EPCA. Etant donné que seuls des secteurs imprécis avaient été pulvérisés à l'herbicide de phénoxy, seul un plus (+) ou un moins (-) a été attribué à ce groupe de produits chimiques.

Evaluation des données

Nous avons examiné des coefficients relativement élevés de corrélation pour déterminer leur solidité et leur plausibilité embryologique. Nous avons conclu que la solidité était suffisante si le coefficient de corrélation

restait assez élevé, après la suppression de quelques points représentant des données. La plausibilité embryologique n'a été accordée qu'aux coefficients qui se retrouvaient à des intervalles correspondant à des périodes précises de développement foetal. Nous avons rejeté certains coefficients qui ne répondaient pas à ces critères.

Nous avons comparé les résultats des analyses de corrélation et des comparaisons des taux moyens aux intervalles prévus. Les preuves d'une association ont été considérées comme suffisantes si on retrouvait cette association par les deux méthodes. Cependant, si les résultats obtenus en utilisant une méthode n'étayaient pas les résultats de l'autre méthode, nous leur avons attaché moins d'importance. Il a été impossible de faire toutes les études d'association en utilisant les méthodes basées sur les agrégats (aucune n'a pu être utilisée pour l'indice EPCA). Enfin, si les preuves provenaient d'une étude cas-témoins, elles étaient considérées comme plus sûres et plus valables.

La relation entre une répercussion et une exposition donnée peut être causale ou non causale. Afin de déterminer si l'association pouvait être le résultat d'une relation de cause à effet, nous avons appliqué les critères suivants: relation de temps, plausibilité biologique, gradient biologique, uniformité, répétition, force, analogies, spécificité et preuve expérimentale.

Nous discuterons en détail des limites de la présente recherche, y compris celles de l'hypothèse retenue, de l'absence d'hypothèses de rechange, de la disponibilité des données, des problèmes de mesure et des biais possibles à différentes étapes du déroulement de la recherche.

Conclusions

Dans les conclusions, nous traiterons de l'exactitude des renseignements sur les produits chimiques et des résultats des études sur les associations et déductions causales.

Renseignements sur les produits chimiques: les renseignements sur l'utilisation des produits chimiques dans l'industrie forestière sont de bien meilleure qualité que ceux qui sont disponibles pour l'agriculture. L'industrie de l'agriculture est plus complexe. Il y a un bien plus grand nombre d'utilisateurs de produits chimiques et la variété des produits utilisés est plus grande dans l'agriculture que dans l'industrie forestière. Les êtres humains risquent davantage d'être exposés directement ou indirectement aux produits chimiques agricoles et d'en faire un usage incorrect. Malgré la complexité du problème, un contrôle satisfaisant sur la santé et l'environnement ne pourra être exercé qu'en établissant des contrôles après-vente pour les produits chimiques agricoles.

Le problème de l'accès à l'information s'est posé au niveau fédéral. A l'heure actuelle, les politiques et les mécanismes canadiens ne sont pas suffisants pour assurer l'accès à l'information, même aux commissions d'enquête gouvernementales, puisque le consentement du manufacturier est nécessaire. En vertu de la loi américaine sur le droit du public à l'information, les Etats-Unis ont réclamé des informations à Monsanto, le fabricant de Round-Up^{R}.

Associations et déduction causale: il y a une association entre l'indice EPCA et la catégorie combinée "anomalies majeures". Cependant, cette relation ne

met en évidence ni gradient biologique, ni force, ni spécificité. L'association est considérée comme plausible biologiquement, à cause de la compatibilité des données expérimentales et épidémiologiques.

Il y a une association entre l'indice EPCA et le spina-bifida sans hydrocéphalie. Cependant, il a été impossible d'établir une relation semblable pour la catégorie combinée "tous les spina-bifida", ce qui diminue la plausibilité de cette association. L'indice EPCA, bien que basé sur nos extrapolations sur l'utilisation des terres et l'usage recommandé pour les produits chimiques, peut néanmoins représenter certaines caractéristiques non chimiques de l'utilisation de terres agricoles. Il faut, de toute évidence, faire une étude plus approfondie sur les phénomènes causals sous-jacents au Nouveau-Brunswick, étant donné l'importance pour la santé publique des malformations du tube neural.

Il y a une association significative entre les morts-nés et l'exposition aux produits chimiques agricoles (EPCA) pendant le deuxième trimestre de la grossesse. Cette relation montre un certain effet de dose-réponse, mais elle ne peut être considérée comme très spécifique. Une certaine solidité est obtenue en se servant des preuves antérieures sur les variations cycliques de la mortinatalité dans le bassin de la rivière Saint-Jean, un secteur à vocation essentiellement agricole, et sur les taux de mortinatalité un peu plus élevés dans la province que dans le reste du Canada ou dans les provinces avoisinantes comme le Québec ou la Nouvelle-Ecosse. Il est évident qu'il faut faire une étude plus approfondie de cette association.

Aucune des études faites n'a permis d'établir une relation entre les pesticides forestiers et les diverses catégories de répercussions, à l'exception peut-être de l'agénésie rénale qui pourrait être associée à une exposition au fénitrothion au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cette hypothèse est émise compte tenu d'une élévation statistiquement significative du risque, dans la plus basse des deux catégories d'exposition, dans l'une seulement des deux études cas-témoins. Bien que les analyses de corrélations et de comparaison des taux moyens n'appuient pas cette hypothèse, l'association sous-jacente peut passer inaperçue à cause des petits effectifs. Il n'y a pas suffisamment de preuves dans ce cas pour établir une relation causale et même l'existence d'une relation non causale peut être sérieusement mise en doute.

RECOMMANDATIONS

1. Confirmation des recommandations antérieures

Le groupe de travail confirme les recommandations émises dans le deuxième rapport mais désire apporter une correction.

Cette correction s'applique à la recommandation 2.3 qui porte sur l'établissement et la gestion des dossiers officiels. La sous-recommandation 2.3a devrait maintenant se lire comme suit:

"tous les dossiers obstétricaux devraient comporter une question sur le niveau de scolarité et le métier des parents".

2. Renseignement sur les produits chimiques

2.1 Le groupe de travail exhorte le gouvernement du Nouveau-Brunswick à continuer le recueil de renseignements sur l'utilisation des produits chimiques agricoles dans cette province, afin d'accroître la possibilité d'effectuer une surveillance et des études épidémiologiques après la vente des produits. Il faudrait pour ce faire obtenir des informations sur les tendances actuelles (buts, temps, lieu, personne, fréquence, concentration et types) en matière d'entreposage, d'utilisation et d'élimination des produits

chimiques. L'objectif premier devrait être d'établir un système d'information en tous points comparables à celui qui existe déjà pour les produits chimiques utilisés dans l'industrie forestière.

2.2 Le groupe de travail considère que les renseignements actuels sur l'utilisation de produits chimiques dans l'industrie forestière sont de beaucoup supérieurs à ceux qui existent pour les produits chimiques en agriculture. Il recommande néanmoins, non seulement le maintien des sytèmes d'information en place, mais en plus, il désire encourager l'industrie à aller encore plus loin. La récolte et la codification des renseignements existants ont rendu notre étude possible. Pour d'autres modèles d'exposition et de répercussions hypothétiques (p. ex. expositions cumulatives ou interactives et cancer), un fichier central informatisé devrait être utilisé pour exercer une surveillance épidémiologique permanente et complète.

2.3 Le groupe de travail considère que, dans l'intérêt public, il se doit de répéter les recommandations qu'il a déjà faites (deuxième rapport, 2.6) à l'effet que les commissions d'enquête gouvernementales devraient avoir accès aux renseignements essentiels exigés par les organismes de réglementation.

> "Le groupe de travail a eu beaucoup de difficultés à avoir accès aux documents toxicologiques fournis à Agriculture Canada par les fabricants de pesticides. Dans un cas particulier, l'accès à ces renseignements lui a été refusé. Il recommande donc que le gouvernement du Nouveau-Brunswick encourage le gouvernement fédéral à légiférer pour que ces renseignements soient accessibles à toute commission d'enquête gouvernementale".

2.4 Le groupe de travail recommande que tous les paliers de gouvernement fassent un effort concerté pour renseigner davantage le public sur les effets que les produits chimiques utilisés dans l'environnement peuvent avoir sur la

santé et la sécurité publiques et pour augmenter le niveau de responsabilité des utilisateurs de produits chimiques. De façon plus précise, cela signifie qu'il faut porter plus d'attention à l'emballage et à l'étiquetage, aux programmes d'éducation populaire et préciser les exigences relatives à l'utilisation réelle des produits chimiques.

3. Associations avec les répercussions défavorables sur le système reproducteur

3.1 Il est très évident que bien qu'il n'y ait aucune preuve qu'au Nouveau-Brunswick, le risque global de malformations congénitales soit en général plus grand, la prévalence à la naissance de malformations du tube neural est substantiellement plus élevée que dans la plupart des autres régions du Canada. Il est reconnu que cette tendance est partagée par les Provinces atlantiques en général.

Le groupe de travail recommande donc que le gouvernement du Nouveau-Brunswick accorde une priorité régionale au développement de recherches et de services axés sur la fréquence des malformations du tube neural. Les recherches éventuelles devraient porter sur un éventail plus grand d'hypothèses que celui de l'exposition aux produits chimiques dans l'environnement.

3.2 Même s'il est admis qu'il faut élargir l'éventail des recherches, il n'en reste pas moins que le groupe de travail a établi une association entre les malformations du tube neural et l'exposition potentielle aux produits chimiques agricoles et que ces cas semblent concentrés dans le bassin de la rivière Saint-Jean, dans les comtés du nord du Nouveau-Brunswick et dans la sous-catégorie du spina-bifida sans hydrocéphalie.

Même si les preuves recueillies sont insuffisantes pour prouver qu'il s'agit d'une relation causale, il est évident qu'il faut admettre cette possibilité. Il est donc recommandé au gouvernement du Nouveau-Brunswick d'accorder la priorité aux recherches sur les malformations du tube neural, recherches qui incluraient des hypothèses étiologiques chimiques et non chimiques.

3.3 Le groupe de travail a aussi établi une relation entre l'exposition aux produits chimiques agricoles pendant le deuxième trimestre de la grossesse et la mortinatalité subséquente. Même si la relation est faible, elle est biologiquement plausible et il se peut qu'il y ait un gradient dose-réponse. Compte tenu de cette constatation et à cause d'un cycle presque annuel de morts-nés relevés principalement dans le bassin de la rivière Saint-Jean et au fait qu'au Nouveau-Brunswick, le nombre de morts-nés soit légèrement plus élevé, et cela d'une façon constante, que dans le reste du Canada et dans les provinces avoisinantes, il serait tout indiqué de faire une enquête plus approfondie sur ce problème dans le contexte de l'environnement agricole.

3.4 Le groupe de travail considère qu'à l'heure actuelle, les ressources épidémiologiques du Nouveau-Brunswick ne suffisent pas à répondre aux besoins croissants en matière de surveillance de la santé et de tenue d'enquêtes.

Le groupe de travail recommande que le Nouveau-Brunswick embauche un épidémiologiste de recherche à temps plein, qui aurait un poste académique approprié et un mandat clair portant sur les problèmes de santé dans la Province (p. ex. cancer, anomalies congénitales, santé professionnelle et environnementale).

4. Etudes au Canada atlantique

Les points soulevés dans la présent rapport ne se rapportent pas exclusivement au Nouveau-Brunswick mais également à la région atlantique en général. Le groupe de travail recommande donc une mise en commun des connaissances et des ressources pour les problèmes identifiés conjointement par ces provinces (p. ex. malformations du tube neural, élaboration d'un fichier central, santé environnementale). Cette collaboration augmenterait l'efficacité et l'efficience des programmes de recherche et de services.